

Tenoksikam'ın kemik iyileşmesi üzerine etkisi: Sıçanlarda biyomekanik çalışma

Süleyman Bora Göksan (1), Ata Can Atalar (2), Levent Eralp(3)

Tenoksikam'ın kemik iyileşmesi üzerine etkisini 20 Sprague-Dawley sıçanının (10 deney, 10 kontrol) femurunda defekt oluşturarak, değerlendirmeye alınan 16'sında biyomekanik yöntemlerle araştırdık. Deney grubuna 8 mg/kg/gün tenoksikam verildi. Sıçanlar 21. günde sakrifiye edildi. Defektli femur (n=32) ve intakt tibiaların (n=32) torsiyonel dayanımı maksimum tork kapasitesi olarak ölçüldü. Torsiyonel dayanım femur için kontrol grubunda 0.342 ± 0.061 Nm, deney grubunda 0.275 ± 0.037 Nm ($p=0.060$); tibia için kontrol grubunda 0.130 ± 0.021 Nm, deney grubunda 0.118 ± 0.043 Nm ($p=0.519$) bulundu. Tenoksikamın defektli femur ve intakt tibiaların torsiyonel dayanımı üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadı ($p<0.05$).

Anahtar kelimeler: Kemik iyileşmesi, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, tenoksikam, Sprague-Dawley sıçanlar, biyomekanik

The effect of Tenoxicam on bone repair: A biomechanical study in rats

The effect of tenoxicam on bone repair in the femur of 20 Sprague-Dawley rats (10 control, 10 test) after hole injury was studied using biomechanical methods. The test group received 8 mg/kg/day of tenoxicam until the rats were sacrificed on the 21st postoperative day. The torsional strength of the femur (n=32) and the intact tibia (n=32) was measured as the maximum torque capacity in 16 rats. The torsional strengths were as follows: femur control group 0.342 ± 0.061 Nm, test group 0.275 ± 0.037 Nm ($p=0.060$); tibia control group 0.130 ± 0.021 Nm, test group 0.118 ± 0.043 Nm ($p=0.519$). Tenoxicam had no statistically significant effect upon the torsional strength of the femora with hole injury and the intact tibiae ($p<0.05$).

Keywords: Bone healing, nonsteroid antiinflammatory drugs, tenoxicam, Sprague-Dawley rats, biomechanics

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) özellikle inflamatuvar hastalıklarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Ancak inflamasyonu kısmen baskılayarak yumuşak doku ödemi ve ağrıyı azalttıkları için kırık veya çeşitli ortopedik girişimlerden sonra da sıklıkla kullanılmaktadır. Kırık veya cerrahi travmadan sonra kemikte meydana gelen hücre ve matriks hasarına doku hücreleri ve vasküler bir yanıt verir. Buna inflamasyon denir ve doku iyileşmesinin ilk fazı olarak bilinir. Bu faz sırasında hasar bölgesinden aldığı ardıışık uyarılar ile farklılaşmamış mezenkimal hücreler hasar bölgesine göç eder, farklılaşır ve tamir fazını başlatır (4,5). İnflamasyon fazında meydana gelen olaylardan biri de güçlü vazodilatör ve kemotaktik etkiye sahip önemli mediatörlerden prostaglandinlerin yüksek düzeyde sentezlenmesidir(6,22). NSAİ'ın etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber en çok kabul gören açıklama prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonu teorisidir. Bu bilgiler NSAİ'ın inflamasyon fazını baskılayarak kemik iyileşmesi sürecini olumsuz yönde etkileyeceğini düşündürmektedir.

Klinik uygulamalarımızda ilaçların kas-iskelet travmalarının iyileşmesine etkisini gözlemek oldukça zordur. Çünkü hem hastaya, hem de tedaviye bağlı bir çok değişken sonucu etkilemektedir. Ancak hayvanlarda yapılan çalışmalarda NSAİ'ların etkisi gözlenebilmektedir.

Bu çalışma ortopedide sıklıkla kullanılan NSAİ'dan biri olan tenoksikam'ın kemik iyileşmesi üzerine etkisini sıçanlarda bir kemik defekti modelinde biyomekanik yöntemlerle araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

20 sağlıklı erkek Sprague-Dawley sıçan raslantısal olarak birinci grup kontrol grubu, ikinci grup test grubu olmak üzere eşit sayıda iki gruba ayrıldı. Sıçanlar yaklaşık 3 aylık ve ortanca ağırlıkları 240 gramdı.

Cerrahi girişim

Sıçanlara intraperitoneal olarak ketamin, fentanil ve droperidol karışımı verilerek anestezi sağlandı. Cerrahi saha povidone-iodine ile silinerek steril kompreslerle örtüldü. Sıçanın uyluğunda büyük trokanter ile lateral kondilin distal yüzeyi arasındaki orta nokta belirlendi. Lateralden yapılan küçük bir insizyonla fleksor ve ekstansör adale grupları arasından kemiğe ulaşılarak periostun yaklaşık 5 mm'lik bir bölümü kemik yüzeyinden sıyrıldı. Özel olarak tasarlanmış ve imal edilmiş olan merkezleyici cezve yerleştirildi. Düşük devirli bir perforatöre takılmış olan 2 mm çapındaki bir Kirschner teli ile defekt oluşturuldu. Defekt kemiğin uzun aksına dik olarak medüller kavitenin merkezinden ve her iki korteksten geçmekteydi. Fizyolojik serum ile yıkanarak kemik yongaları temizlendi. Yara absorbe olmayan dikişlerle kapatıldı. Aynı girişim diğer femur için de tekrarlandı.

Cerrahi girişimden sonra sıçanlar rahat hareket edebilecekleri ve yeterince gıda alabilecekleri kafeslerde tutuldu. Sıçanlar ameliyatı iyi tolere ettiler ve bir gün içinde normal aktivitelerini kazandılar.

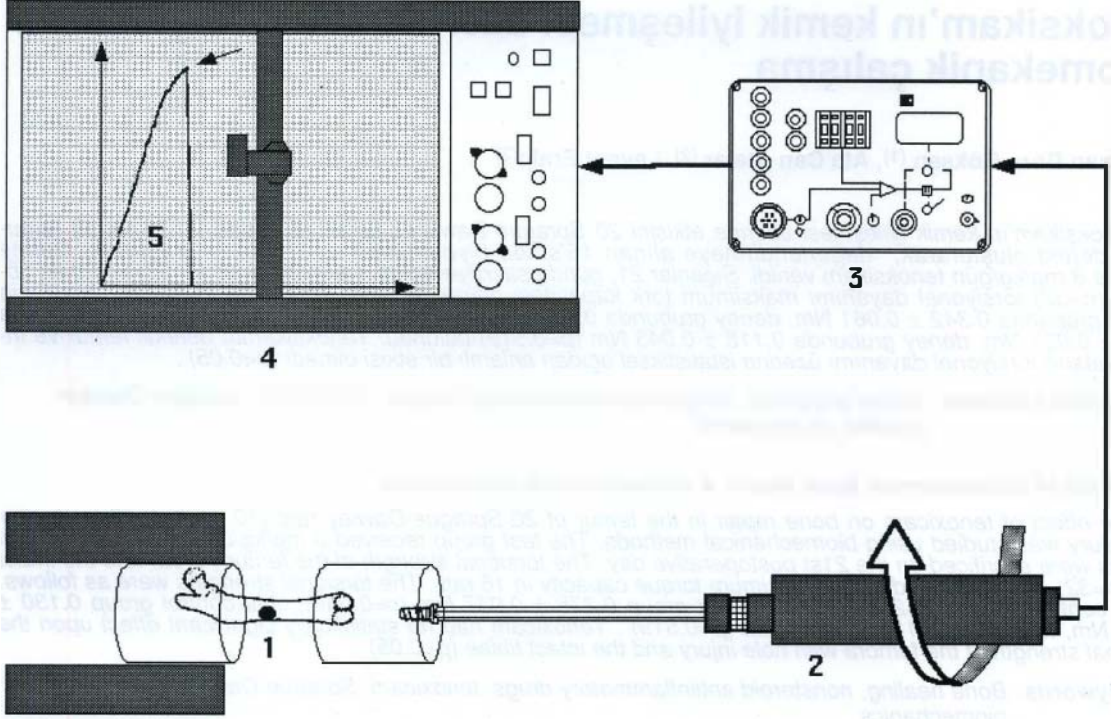
İlaç tedavisi

Deney grubuna cerrahi girişimden sonra tenoksikam başlandı. Tenoksikam (Tilcotil®, Roche) günde

(1) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Doktor.

(2) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

(3) Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Serbest hekim



Şekil 1: Torsiyon testi düzeneği. Deneyde kullanılan gömülmüş defektli sıçan femuru, (2) İ.T.Ü. Makina Fakültesinde imal edilen (Prof.Dr.müh.M. Çapa, müh.T. Gülmez) elektronik tork tornavidası, (3) Strain metre (HBM, DMD 20 A), (4) Graphtec WX 1100 XY plotter, (5) Tork - zaman (deformasyon) eğrisi. Deneylerden aktarılan eğride absis zamanı, ordinat torku gösterir. Ok işareti kırılma noktasında maksimum tork yani kemiğin torsiyonel dayanımını (strength) göstermektedir. (Biyomekanik testler İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ortopedik Biyomekanik ve Biyomalzemeler Araştırma Biriminde yapılmıştır.)

daviye hayvanlar sakrifiye edilene kadar devam edildi. Sıçanlar her hafta tartılarak dozlar ayarlandı. Kontrol grubuna ise tenoksikam uygulanmadı.

Başarısızlıklar

Hiç bir sıçanda defekt yerinde infeksiyon görülmedi. Ancak deney grubundan bir sıçan gastrointestinal perforasyon nedeniyle öldü. Kontrol grubundan bir sıçanda femur kırığı oluştu. Bu sıçanlar çalışmadan çıkarıldı.

Işık mikroskopisi

Femur kırığı gelişen sıçan ile her iki gruptan raslantısal olarak ayrılan birer sıçan değerleriyle birlikte üçüncü haftada sakrifiye edilerek femurlarından kesit hazırlandı. Kesitler histomorfometrik çalışma tasarlamak amacıyla defekt bölgesinden transvers planda alındı. Kemik demineralize edilmeden 5 µm'lik ince kesit halinde hazırlandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

Sakrifikasyon

Sıçanlar postoperatif 21. günde letal dozda eter anestezisi ile sakrifiye edildi.

Kemiğin hazırlanması

Sakrifiye edildikten hemen sonra sıçanların her iki femuru periost dışındaki tüm yumuşak dokulardan temizlendi ve fizyolojik serumlu gazlara sarıldı. Bunlar da plastik torbalara koyularak -20°'lik dondurucuda saklandı.

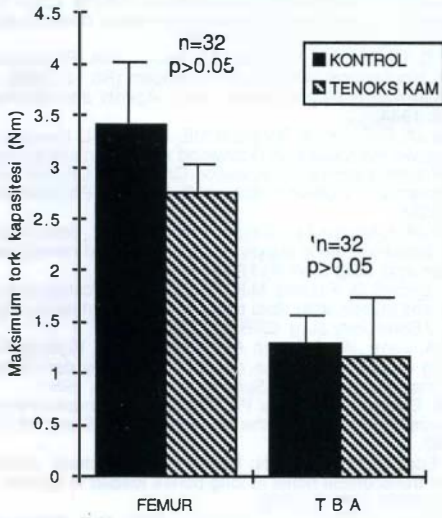
Torsiyon testi

Dondurulmuş kemikler oda sıcaklığındaki serum fizyolojikte eşit sürelerde çözündürüldü. Femurların her iki ucu distalde tork tornavidasının takılabileceği bir vida olmak üzere poliyester içine gömüldü. Arada daima aynı uzunlukta kemik segmenti bırakılmasına dikkat edildi. Testler Şekil 1' de görülen test düzeneği ile yapıldı. Kemiğin proksimal ucu bir mengeneye sabitlendi. Distal ucuna torsiyon test edici düzeneğe bağlı olan tork tornavidası takıldı. Kemik kırılana kadar sabit hızla içe doğru buruldu. Burulma deformasyonunun fonksiyonu olarak tork (burulma momenti; torque) bir x-y plotter'da çizdirildi. Femurun torsiyonel dayanımını maksimum tork kapasitesi olarak ölçüldü.

Torsiyon testi sıçanların intakt tibialarına da uygulandı. Kemiğin torsiyonel dayanımını etkileyen diğer faktörler (kemik dış çapı, delik boyu, korteks kalınlığı) ölçüldü ve hesaplandı. Kullanılan test yöntemi ve aletlerin hata oranı % 3'tü.

İstatistik yöntemler

Ortanca değerler ve standart deviasyonların hesaplanmasında konvansiyonel istatistik yöntemler kullanıldı. Verilerin istatistik analizi Student's t-test ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kullanıldı. Bütün sonuçlar ortanca \pm standart sapma olarak verildi.



Şekil 2: Femur ve intakt tibiaların torsiyonel dayanımı. Kontrol ve tenoksikam gruplarının ortanca \pm standart sapma değerlerinin grafik karşılaştırması (Değerler x 10 olarak verilmiştir)

Bulgular

Her bir gruptan 8 sıçanın 16 kemiği olmak üzere toplam 32 femur ve 32 tibia üzerinde torsiyonel test yapılmıştır. Elde edilen bulguların istatistiksel analizinde şu sonuçlara ulaşılmıştır: Torsiyonel dayanım kontrol grubu femurlarda 0.342 ± 0.061 Nm, tenoksikam grubu femurlarda ise 0.275 ± 0.037 Nm ve $p=0.060$ bulunmuştur. Torsiyonel dayanım kontrol grubu tibialarda 0.130 ± 0.021 Nm, tenoksikam grubu tibialarda ise 0.118 ± 0.043 Nm ve $p=0.519$ bulunmuştur. Bu istatistik analiz sonuçları Şekil 2'de grafik olarak gösterilmiştir. Torsiyonel dayanıma etkili olabileceği için yapılmış diğer ölçümler ve bunların istatistiksel analiz sonuçları da Tablo 1'de görülmektedir. Gerek lezyonlu femurlar gerekse intakt tibialar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Torsiyonel dayanıma etkili diğer faktörler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tartışma

Tenoksikam nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) oksikam sınıfına ait bir tienotiazin türevidir. Tenoksikam hayvan modellerinde iyi bir antiinflamatuvar ve analjezik etki göstermiştir. Diğer NSAİ'larda olduğu gibi etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Etkisine katkıda bulunan faktörler arasında PG sentezi inhibisyonu ve lökosit akümülyasyonunun azalması sayılmaktadır (3). Sıçanlar oksikamların 10 mg/kg dozda tekrarlayan uygulamalarını tolere edebilmişlerdir (3). Sıçanlarda akut ve kronik deneysel inflamasyon modellerinde güçlü antiinflamatuvar etki görülmüştür. İnflamatuvar ve travmatik süreçlerde kuvvetli analjezik etki göstermiştir (20). Sıçanlar prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin etki ve yan etkileri için duyarlı bir model oluştururlar (6). Bu nedenlerle çalışmamızda sıçanlar kullanılmış ve uygulanan doz 8 mg/kg olarak belirlenmiştir.

Havers sisteminden lamellar kemiğin doğrudan

	Kontrol grubu	Tenoksikam grubu	p
Femur			
Kemik dış çapı (mm)	4.19 \pm 0.16	4.38 \pm 0.33	> 0.05
Delik boyu (delik çapı / kemik dış çapı)	0.38 \pm 0.11	0.35 \pm 0.12	> 0.05
Korteks kalınlığı (mm)	0.80 \pm 0.14	0.79 \pm 0.12	> 0.05
Tibia			
Kemik dış çapı (mm)	3.24 \pm 0.33	3.33 \pm 0.25	> 0.05
Korteks kalınlığı (mm)	0.53 \pm 0.12	0.54 \pm 0.07	> 0.05

Tablo 1: Torsiyonel dayanıma etkili diğer parametrelerin istatistik analizi

karşı tarafa geçerek oluşturduğu primer kemik iyileşmesi klinik durumlarda hemen hemen hiç görülmez. Çünkü kırıkların veya osteotomilerin anatomik repozisyonu ve stabil osteosentezi sonucunda dahi kırık yüzeyleri arasındaki mesafe o ölçüde küçük olmaz. Stabil internal ya da eksternal tespit yapılan durumlarda kemik iyileşmesi farklı bir yoldan gerçekleşir. Bu da klinik ve biyolojik olarak önemli bir yoldur. Stabil mekanik bir ortamda tamir kırıkta faz aracılığı olmadan gerçekleşir. Önce bir örgümsü kemik matriksi oluşmakta, bunu takiben bu matrikste lamellar kemik meydana gelmektedir. Bu süreç çalışmamızdaki histolojik kesitlerde de izlenmiştir. Delik lezyonu modeli stabil mekanik koşullarda kortikal kemik iyileşmesinin detaylı olarak incelenmesini sağlar (5,19). Çalışmamızda bu nedenle delik lezyonu modeli seçilmiştir.

Torsiyonel dayanım kemik iyileşmesinin önemli bir komponentidir ve kemiğin dayanımını ölçmede en güvenilir yükleme konfigürasyonu olarak bildirilmiştir (7,13,16,17). Çalışmamızda torsiyonel dayanıma etkili diğer parametreler de ölçülmüş ve bunlar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Intakt tibiaların maksimum tork kapasitelerinde de anlamlı bir farklılık yoktur. Dolayısıyla tenoksikam'ın genel anlamda kemik metabolizmasına etkisiyle kemiklerde zayıflamaya neden olması söz konusu değildir. Diğer parametrelerde de fark olmadığı için olası farkların doğrudan kemik iyileşmesini yansıtacağı düşünülmüştür (9,14).

Hipp ve ark. kemik dış çapının % 50'sini ilgilendiren transkortikal bir deliğin kemiğin torsiyonel dayanımını % 60 oranında azalttığını göstermiştir (9). Çalışmamızdaki lezyon kemik dış çapının yaklaşık % 45'ini ilgilendirdiği için mekanik dayanım testi için yeterli bir lezyondur. Bir hayvanda gelişen spontan kırık da bunu desteklemektedir.

Çalışmamızda radyografik tetkik yapılmamıştır. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi, kortikal iyileşmeyi incelemek için seçtiğimiz modelin delik şeklinde defekt olması ve bu defektin intramembranöz yoldan iyileşmesidir. İkincisi, kırık iyileşmesinde dahi konvansiyonel filimlerde görülen kallusun kırığın mekanik dayanımı açısından oldukça kötü bir gösterge olmasıdır (2).

Tibiaların maksimum tork kapasiteleri arasında anlamlı bir fark olmaması kısa süreli uygulamada tenoksikamın intakt kemiğin remodelasyonu üzerine

önemli bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Lezyonlu kemikte ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Tenoksikam grubundaki femurların kontrol grubundakilere göre torsiyonel dayanımındaki azalma uzun süreli ve yüksek doz uygulama konusunda klinik açıdan düşündürücü olabilir.

Allen ve ark. aspirin ve indometasin ile drog ve doza bağlı bir gecikme saptamış ama psödartroz oranında anlamlı bir farklılık bulmamıştır (1).

Elves ve ark. indometasin'in delik lezyonu iyileşmesine etkisi olmadığını, ancak kırık oluşumundan 1 hafta öncesi indometasin başlanmış sıçanlarda olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir (8). Törnkvist ve ark. ise tavşanlarda yaptıkları çalışmada hem indometasin hem de ibuprofen kullanılan gruplarda torsiyonel dayanımın 5-8 haftada kontrol grubunun aksine normale dönmediğini saptamıştır (21).

More ve ark. ise tavşanlarda 3 hafta süreyle piroksikam ve fluniksin kullanmış ve tibia torsiyonel dayanımını

ark. NSAİİ'lerin iyileşme sürecini geciktirebileceğini ancak bozmadığını belirtmiştir. Naproksen ile sıçanlarda yaptıkları çalışmada ancak çok yüksek dozlarda kemik oluşumunun yavaşladığını, buna karşılık düşük dozlarda naproksen'in kemik rezorpsiyonunu yavaşlattığını göstermiştir (15).

Huo ve ark. ibuprofen üzerine yaptıkları çalışmada hem kırık biyomekaniği üzerine hem de histomorfometrik parametrelerde anlamlı bir fark gösterememişlerdir (11). Ho ve ark. ise ketorolac ile yaptığı çalışmada doza bağlı bir inhibitör etki göstermiştir (10).

Görüldüğü gibi droglar arasında farklar olabildiği gibi NSAİİ'lerin kullanım süreleri ve dozları da kemik üzerine etkileri açısından farklılıklar yaratabilmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmeyen NSAİİ'lerin kas-iskelet sistemi üzerine etkilerinin de daha detaylı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır. Çünkü bu droglar çok yaygın olarak ve çoğu zaman da esas kullanım amacı olan kronik inflamatuvar hastalıklar dışında da sıklıkla kullanılmaktadır.

İnflamasyonun doku iyileşmesinde ne kadar gerekli olduğu da tartışma konusudur. Özellikle aşırı ve uzun süreli bir inflamatuvar yanıtın doku hasarını arttırabileceği, iyileşmeyi geciktirebileceği veya aşırı nedbe oluşumuna neden olabileceği de bilinmektedir (4).

Sonuç olarak kırık veya cerrahi girişim sonrası, özellikle ödem ve ağrının çok olması beklenen vakalarda, aşırı inflamasyonu kısmen baskılamak ve analjezik etkisinden faydalanmak için nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Ancak etki mekanizmaları ve iyileşmekte olan kas-iskelet sistemi dokuları üzerine etkileri tam olarak anlaşılana kadar bu durumlarda aşırı doz ve uzun süreli uygulamadan kaçınmak yerinde olacaktır.

Kaynaklar

- Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand*. 51(4): 595-600, 1980.

- Aro HT, Wippermann BW, Hodgson SF, Wahner HW, Lewallen DG, Chao EYS. Prediction of properties of fracture callus by measurement of mineral density using micro-bone densitometry. *J Bone Joint Surg* 71-A (2):1020-30, 1989.
- Bradshaw D, Cashin CH, Kennedy AJ, Roberts NA. Pharmacological and biochemical activities of Tenoxicam (Ro 12-0068), a new non-steroidal anti-inflammatory drug. *Agents and Actions*, vol. 15, 5/6, 1984.
- Buckwalter JA, Einhorn TA, Bolander ME, Cruess RL. Healing of the musculoskeletal tissues. In Rockwood and Green's Fractures in Adults, Fourth edition. Ed: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, Heckman JD. *Lippincott-Raven Publishers*, Philadelphia :261-304, 1996.
- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. Part I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *J Bone Joint Surg* 77-A (8):1256-74, 1995.
- Dekel S, Lenthall G, Francis MJO. Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture: An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg* 63-B (2):185-9, 1981.
- Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, Kopman CR, Vigorita VJ. The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix. *J Bone Joint Surg* 66-A (2): 274-9, 1984.
- Elves MW, Bayley I, Roylance PJ. The effect of indomethacin upon experimental fractures in the rat. *Acta Orthop Scand* 53 (1): 35-41, 1982.
- Hipp JA; Edgerton BC; An KN; Hayes WC. Structural consequences of transcortical holes in long bones loaded in torsion. *J Biomech* 23 (12): 1261-8, 1990.
- Ho ML, Chang JK, Wang GJ. Antiinflammatory drug effects on bone repair and remodeling in rabbits. *Clin Orthop* 313: 270-8, 1995.
- Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res* 9(3): 383-90, 1991.
- Kirchen ME, O'Connor KM, Gruber HE, Sweeney JR, Fras IA, S-tover SJ, Sarmiento A, Marshall GJ. Effects of microgravity on bone healing in a rat fibular osteotomy model. *Clin Orthop* 318: 231-42, 1995.
- Kirkeby OJ, Ekland A. No effect of systemic administration of somatomedin C on bone repair in rats. *Acta Orthop Scand* 61(4): 335-8, 1990.
- Kuo RF; Chao EY; Rim K; Park JB. The effect of defect size on the stress concentration and fracture characteristics for a tubular torsional model with a transverse hole. *J Biomech* 24(2):147-55, 1991.
- bone in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* , 5 (10):1029-35, 1990.
- Lepola V, Jalovaara P, Vaananen K. The influence of clodronate on the torsional strength of the growing rat tibia in immobilization osteoporosis. *Bone* 15(3):367-71, 1994.
- Lepola V, Vaananen K, Jalovaara P. The effect of immobilization on the torsional strength of the rat tibia. *Clin Orthop* 297:55-61, 1993.
- More RC, Kody MH, Kabo JM, Dorey FJ, Meals RA. The effects of two nonsteroidal antiinflammatory drugs on limb swelling, joint stiffness, and bone torsional strength following fracture in a rabbit model. *Clin Orthop* 247: 306-12, 1989.
- Shapiro F. Cortical bone repair. The relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junctions to the repair process. *J Bone Joint Surg* 70-A :1067-81, 1988.
- Strub KM, Aeppli L, Daum A. Anti-inflammatory and analgesic effects of Tenoxicam (Tilcotil®) in rats. In Russo-Marie et al. Ed. *Advances in inflammation research*, vol.10, 387-390, *Raven Press*, New York/NY-US, 1986.
- Törnkvist H, Lindholm TS, Netz P, Strömberg L, Lindholm TC. Effect of ibuprofen and indomethacin on bone metabolism reflected in bone strength. *Clin Orthop* 187:255-9, 1984.
- Wittenberg JM, Wittenberg RH. Release of prostaglandins from bone and muscle after femoral osteotomy in rats. *Acta Orthop Scand*.

Yazışma adresi:

Uzman Dr. S. Bora Göksan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

34390 Çapa, İstanbul, Türkiye